MINISTÉRIO DA SAÚDE

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2 COVID-19

PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E SANITÁRIA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

Este documento é destinado aos entes que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

O Ministério da Saúde reforça a recomendação sobre a necessidade das autoridades de saúde e todos os profissionais da saúde manterem o sigilo da identidade dos casos. Esta medida visa evitar estigma social aos pacientes e resguardar o direito da inviolabilidade de sua privacidade. O não cumprimento dessa medida sujeita o infrator a ações administrativas e penais.

Brasília-DF – Dez. 2020

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ESTRATÉGIA DE VACINAÇÃO CONTRA O VÍRUS SARS-COV-2 COVID-19

PROTOCOLO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA E SANITÁRIA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

Este documento é destinado aos entes que compõem o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SNVE) e o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS).

O Ministério da Saúde reforça a recomendação sobre a necessidade das autoridades de saúde e todos os profissionais da saúde manterem o sigilo da identidade dos casos. Esta medida visa evitar estigma social aos pacientes e resguardar o direito da inviolabilidade de sua privacidade. O não cumprimento dessa medida sujeita o infrator a ações administrativas e penais.

Brasília-DF – Dez. 2020

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
Protocolo de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. Estratégia de vacinação contra o vírus SARS-CoV-2 (Covid19 - Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Palavras-chave: Brasil/EventosAdversos/Epidemiologia/Farmacovigilância/Covid19/Prevenção e Controle/Vacina/Vigilância Epidemiológica/Vigilância Sanitária/Vigilância em Saúde.

Coordenação da Edição

Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações do Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis da Secretaria de Vigilância em Saúde – CGPNI/DEIDT/SVS
Gerência de Farmacovigilância da Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária – GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA
Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos – GIMED/ GGFIS/DIRE4/ANVISA
Gerência de Laboratórios de Saúde Pública – GELAS/DIRE4/ANVISA

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CGPNI: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

CGLAB: Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública.

CIFAVI: Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos

CONASEMS: Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde

CONASS: Conselho Nacional de Secretários de Saúde

CRIE: Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

DEIDT: Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis

DIRE5: Quinta Diretoria da ANVISA

EAPV: Eventos adversos pós-vacinação

ERR: Equipe de resposta rápida

ESPII: Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional

GELAS: Gerência de Laboratórios de Saúde Pública da ANVISA

GFARM: Gerência de Farmacovigilância da ANVISA

GIMED: Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos da ANVISA

GGMON: Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária

INCQS: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

LACEN: Laboratórios Centrais de Saúde Pública

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; dicionário médico para as atividades regulatórias desenvolvidas pela International Conference on Harmonization (ICH)

MS: Ministério da Saúde

NSP: Núcleos de Segurança do Paciente

NOTIVISA: Sistema de Informação em Vigilância Sanitária

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana de Saúde

PNI: Programa Nacional de Imunizações

REDE-CIEVS: Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde

SAES: Secretaria de Atenção Especializada à Saúde

SARS: Síndrome Respiratória Aguda

SES Secretaria Estadual de Saúde

SG: Síndrome Gripal

SGB: Síndrome de Guillain-Barré

SMS Secretaria Municipal de Saúde

SISLAB: Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SUS: Sistema Único de Saúde

SVO: Serviço de Verificação de Óbitos

SVS: Secretaria de Vigilância em Saúde

UF: Unidade Federativa

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020, declarou como uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) o surto de uma nova doença (covid-19) causada por um novo Coronavírus - SARS-CoV-2 e, em 12 de março de 2020, a covid-19 foi caracterizada como uma pandemia[1], a qual está sendo considerada um dos eventos mais impactantes da história moderna com uma séria ameaça à saúde pública global.

Há muito tempo prevista por especialistas nas áreas de doenças infecciosas e saúde pública global, esta pandemia chegou e trouxe uma parada abrupta à vida que estávamos acostumados. Esse vírus provou ser um poderoso 'golpe' para a saúde pública dos mais diversos países, que passaram a lutar para cuidar da população, em especial os seus profissionais de saúde. Para tornar esse cenário ainda mais desafiador, graves impactos para a economia global foram sentidos, cujos efeitos perdurarão mesmo após o controle dos surtos da doença.

Até o momento, não existem medicamentos antivirais específicos e nem tampouco vacinas para prevenir ou tratar a covid-19. Porém, o mundo espera ter em breve vacinas que são consideradas como uma das medidas mais custo-efetivas para o controle de uma pandemia e redução do seu impacto na saúde, na economia e na sociedade em geral.

Dessa forma, entende-se que somente uma vacina eficaz e segura será capaz de permitir uma retomada completa das atividades econômicas e evitar milhões de óbitos no mundo.

Entretanto, qual é o papel da farmacovigilância em uma pandemia dessa magnitude? E, em que áreas podemos nós, a comunidade de farmacovigilância, dar as contribuições mais importantes?

Secretário de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Diretor Presidente/ANVISA

1. INTRODUÇÃO

A prevenção de doenças infecciosas mediante a vacinação é considerada um dos maiores sucessos em saúde pública e uma das medidas mais seguras e de melhor relação custo-efetividade para os sistemas de saúde. As práticas de vacinação programada e organizada têm permitido evitar milhões de óbitos e incapacidades ao longo da história, controlando a evolução de várias doenças como a poliomielite em várias regiões do planeta e a rubéola e Síndrome da Rubéola Congênita alcançada pelo Brasil em 2009. A imunização atualmente evita 2-3 milhões de mortes todos os anos, globalmente, por doenças como difteria, tétano, coqueluche, influenza e sarampo[1].

Em geral, as vacinas estão entre os medicamentos mais seguros para o uso humano, proporcionando amplos benefícios à saúde pública de um país. Entretanto, como qualquer outro medicamento, não são isentas de riscos. Neste sentido, vários países mantêm sistemas de vigilância de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV), com a finalidade de subsidiar a adoção de medidas de segurança oportunas que assegurem a melhor relação benefício-risco para a população vacinada.

Até o momento existem vacinas para prevenir mais de 20 doenças e o trabalho está em andamento, a uma velocidade sem precedentes, para tornar a covid-19 uma doença evitável por vacina.

Disponibilizar uma vacina para a covid-19 é reconhecida como uma importante ferramenta para o controle da pandemia. Ao mesmo tempo, os desafios e esforços necessários para desenvolver, avaliar e produzir rapidamente essas vacinas em escala são enormes. É vital avaliar o maior número possível de vacinas, pois não se pode prever quantas serão viáveis.

Várias vacinas entre as mais de 200 em desenvolvimento atualmente são produzidas por diferentes plataformas, como aquelas baseadas em vetores virais e em RNA mensageiro, enquanto outras se baseiam em tecnologias já conhecidas, como vírus inativados e proteínas virais [2]. As novas plataformas apresentam a vantagem da rapidez no desenvolvimento e escalonamento de produção, por não depender do cultivo do vírus. Por outro lado, como todo produto novo, trazem desafios no acompanhamento após registro, devido à escassez de dados de segurança [3].

As empresas desenvolvedoras das vacinas devem obter o registro sanitário na ANVISA ou podem requerer uma autorização de uso emergencial e temporária para a vacina experimental para prevenir covid-19, durante a vigência da emergência em saúde pública, conforme guia publicado pela ANVISA. Para esta autorização de uso emergencial e temporária, os requisitos mínimos que devem ser submetidos à ANVISA incluem dados de estudos não clínicos e clínicos, de qualidade, de boas práticas de fabricação e a estratégia de monitoramento, controle e as informações administrativas e regulamentares requeridas. Tal autorização é restrita a um público-alvo e predefinido, ou seja, essa autorização não substitui o registro sanitário no Brasil. Por isso, mesmo de posse da anuência desta autorização, a empresa patrocinadora do ensaio clínico em execução no Brasil deve continuar a execução dos estudos e a coleta dos dados de forma controlada, devendo atuar para a apresentação de um pedido de registro sanitário na ANVISA[4].

Outra via através da qual as vacinas COVID-19 poderão ser importadas e distribuídas no Brasil é a partir da autorização excepcional e temporária de quaisquer medicamentos sem registro na ANVISA considerados essenciais para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus, conforme Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, alterada pela Lei nº 14.006, de 28 de maio de 2020. Esta autorização deverá ser concedida pela ANVISA em até 72 (setenta e duas) horas após a submissão do pedido à agência, sendo concedida automaticamente caso esgotado o prazo sem manifestação. As vacinas COVID-19 que sejam importadas e distribuídas sob esta circunstância deverão seguir os mesmos procedimentos de vigilância preconizados para as vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, regulamentada pelo Guia da ANVISA citado no parágrafo anterior[4].

Recomenda-se a consulta aos Apêndices A e B e Anexo A deste protocolo para maiores informações acerca dos diferentes tipos de vacinas existentes e a estratégia nacional para vacinação. Dada a escala de campanha de vacinação necessária para o enfrentamento da covid-19 - ao surgir alguma vacina candidata bem-sucedida - o monitoramento e a notificação detalhada de todos os eventos adversos serão imprescindíveis.

No meio deste cenário, surge uma valiosa oportunidade de aprimorar a farmacovigilância (FV) no sistema de saúde. Possíveis questões ainda não respondidas por ensaios clínicos randomizados poderão ser respondidas a partir de relatos espontâneos de eventos adversos, bem como através de eventuais estudos observacionais. A revisão oportuna dos dados de notificações e a detecção de sinais em tempo real poderão fornecer informações de segurança importantes a respeito da utilização da vacina. Portanto, garantir e apoiar a coleta de dados e a notificação de eventos adversos de qualidade são responsabilidades essenciais e imprescindíveis dos órgãos envolvidos neste trabalho.

Outro aspecto a ser considerado na implementação de programas de vacinação, a exemplo do Programa Nacional de Imunizações (PNI), é a orientação adequada ao público para permitir a compreensão das características das vacinas, seus benefícios, limitações e possíveis EAPV. A frequência de notificações de eventos adversos relacionados a campanhas de imunização tem sido maior que na rotina, particularmente em áreas onde a vacina não era realizada anteriormente. É reconhecido que essas estratégias de vacinação em massa constituem situação potencialmente favorável ao aumento da percepção de risco em relação às vacinas, podendo, também, existir aumento de erros de imunização (ou programáticos[3]). Isto se explica pelo fato de que as vacinas não são isentas de risco e, portanto, eventos adversos podem surgir após a administração delas, justificando assim, um processo de vigilância contínua.

Dessa forma, torna-se premente o fortalecimento dos sistemas de vigilância epidemiológica e sanitária no Brasil, em especial no manejo, identificação, notificação e investigação de EAPV por profissionais da saúde com a finalidade de se manter a credibilidade nos programas de imunização e, consequentemente, evitar uma crise na saúde pública do país.

A comunicação de risco, já é difícil em circunstâncias normais, será um desafio ainda maior, dada a quantidade de incertezas que envolve todos os aspectos da pandemia. A quase universal

falta de experiência na gestão de respostas à pandemia de uma perspectiva de saúde pública foi revelada pelas diferentes abordagens adotadas pelos países para estratégias de contenção e mitigação e a gama de recomendações regulatórias para opções de tratamento. Em nosso mundo hiperconectado, transparência e agilidade na comunicação são imperativas. Deve-se estar vigilante para a detecção de informações falsas, fornecendo orientação e esclarecimentos à comunidade, no sentido de prevenir eventuais danos, sendo necessário aos gestores estabelecer estratégias de comunicação sobre o processo de vacinação segura[1,5].

O Protocolo de Vigilância Epidemiológica e Sanitária de Eventos Adversos Pós-Vacinação, acordado entre a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), laboratórios oficiais, sociedades médicas, Conass e Conasems, é o documento de referência nacional para a vigilância das vacinas COVID-19. Além disso, complementará, com os demais protocolos definidos pelo Ministério da Saúde, as ações empreendidas para o enfretamento da pandemia de covid-19 no país.

O sucesso das medidas de segurança a serem definidas e estabelecidas depende da celeridade com que os casos suspeitos de EAPV são identificados, da devida capacitação dos profissionais de saúde e da confiabilidade dos dados. Deste modo, o desenvolvimento e a operacionalização do Protocolo obrigam à definição clara de uma estrutura de liderança, coordenação e harmonização, bem como à identificação das entidades com responsabilidades no planejamento, na execução e na avaliação das atividades estabelecidas nas três esferas de gestão do SUS. Para tanto, este Protocolo preconiza o fortalecimento da integração dos atores do SUS, bem como de segmentos da sociedade brasileira, envolvidos direta ou indiretamente com a minimização de riscos e monitoramento de EAPV.

Este documento apresenta orientações gerais estruturantes e procedimentos para o funcionamento eficiente do sistema de farmacovigilância/vigilância de eventos adversos pós-vacinação (VEAPV) nas diferentes esferas de gestão do SUS, especificamente quanto as questões de segurança e queixas técnicas de vacinas. O tema de eficácia será abordado em outro documento, no contexto de Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a covid-19.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estabelecer estratégias e diretrizes para a atuação dos entes envolvidos na vigilância sanitária e epidemiológica das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, de forma a avaliar a segurança do produto a partir da análise de eventos adversos pós-vacinação (EAPV), bem como para identificar, investigar e atuar frente a eventuais problemas relacionados a qualidade dessas vacinas (Queixas Técnicas – QT); durante o período da estratégia de vacinação, estabelecido pelo PNI.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a farmacovigilância da(s) vacina(s) COVID-19, por meio das ferramentas disponíveis e previstas em legislação para este fim;
- Sensibilizar os notificadores quanto a importância da notificação de EAPV e QT;
- Estabelecer fluxo de resposta para o município ou unidade notificante;
- Orientar a realização da notificação de EAPV e QT de forma correta, independentemente de sua gravidade, com atenção especial aos erros de imunização (programáticos) que incluem erros desde a produção, distribuição, conservação e manuseio dos imunobiológicos;
- Gerenciar e monitorar os EAPV e as QT, sob a responsabilidade do CGPNI/DEIDT/SVS e da ANVISA, a fim de proporcionar a tomada rápida de decisões para garantir a segurança das vacinas a serem utilizadas;
- Investigar as notificações de EAPV graves, raros, inesperados e eventos adversos de interesse especial (EAIE);
- Estabelecer estratégias para a capacitação dos profissionais de saúde na detecção, notificação, monitoramento e investigação dos EAPV e QT;
- Propor estratégias de comunicação, com o auxílio do Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS), para o enfrentamento de rumores ou falsa percepção do incremento de EAPV durante a campanha de vacinação), evitando-se o surgimento de possíveis ‘crises’ com a introdução da nova vacina, a fim de se assegurar a integridade dos programas de imunização; e
- Definir estratégias de comunicação de risco decorrente dos resultados das investigações dos EAPV ou de quaisquer outros problemas relacionados à segurança e qualidade das vacinas de forma rápida, transparente e eficiente.

3. DIRETRIZES DA VIGILÂNCIA DE SEGURANÇA DE VACINAS COVID-19

No caso das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2, a farmacovigilancia dos EAPV ganha destaque devido ao ineditismo de vacinas utilizadas para este fim e a comoção causada pela dimensão da pandemia. Para garantir o sucesso desta iniciativa faz-se necessária a atuação integrada de várias entidades: estabelecimentos de saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde, coordenações municipais e estaduais de imunização, CGPNI, Vigilâncias Epidemiológicas, ANVISA, INCQS e detentores de registro das vacinas. Será objetivo de vigilância *todos os grupos de pessoas* que forem vacinadas, independentemente de serem grupos de risco, sexo ou faixa etária, se na rede pública ou privada de saúde.

As estruturas do SUS responsáveis pela execução e ajustes deste Protocolo são:

- Ministério da Saúde: Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações/DEIDT/SVS/MS;
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA: Gerência de Farmacovigilância (GFARM), Gerência de Inspeção e Fiscalização de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED) e Gerência de Laboratórios de Saúde Pública (GELAS);
- Secretarias Estaduais/Distrital de Saúde: Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária e Coordenações de Imunização;
- Secretarias Municipais de Saúde: Vigilâncias Epidemiológica e Sanitária e Coordenações de Imunização; e
- Serviços de referências e contrarreferências: CRIE, Atenção Primária e Especializada (Serviços de Urgência/emergência, hospitais de atenção terciária).

A depender da avaliação da(s) autoridade(s) de saúde, poderá ser constituído ou reativado, desde o nível local até o nacional, os Comitês Assessores em Imunizações e de Vigilância Epidemiológica envolvendo outras áreas do SUS, com o propósito de avaliar a execução do Protocolo, bem como de definir outras ações específicas necessárias para o alcance dos objetivos estabelecidos.

Somados aos agentes públicos em atuação no SUS, também vale notar que os fabricantes/detentores de registro (DRM) das vacinas COVID-19 têm papel fundamental na farmacovigilância dos seus produtos para garantir eficácia e qualidade ao longo do ciclo de vida da(s) vacina(s), especialmente no que tange os planos de farmacovigilância e relatórios periódicos de avaliação benefício-risco, assim como os estudos pós-registro de segurança. A Academia poderá também desempenhar um papel relevante neste cenário ao colaborar na pesquisa acerca das vacinas e dos eventos adversos de interesse especial (EAIE), ou seja, qualquer evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização[6,7].

Para o manejo apropriado dos EAPV de uma nova vacina é essencial contar com um sistema de vigilância sensível para avaliar a segurança do produto e dar resposta rápida a todas as preocupações da população relacionados as vacinas. Estas atividades requerem notificação e investigação rápida do evento ocorrido.

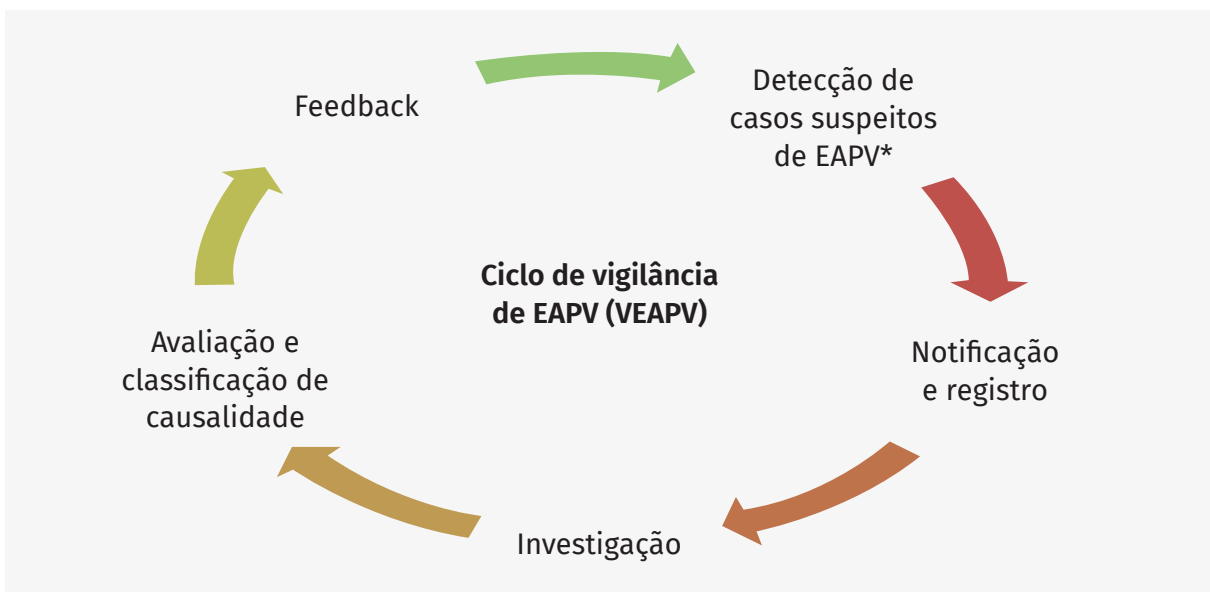
O ciclo de VEAPV é composto por: detecção de casos suspeito de EAPV, notificação, registro em sistema de informação, investigação (exames clínicos, exames laboratoriais etc.) e busca ativa de novos eventos, avaliação das informações, classificação de causalidade, feedback ou retroalimentação oportuna (Figura 1).

Fonte: Tradução de WHO. Responding to adverse events following COVID-19 2 immunization (AEFIs)[8]
[a]EAPV: evento adverso pós-vacinação.

FIGURA 1 – CICLO DE VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

Por isso, as ações necessárias às vigilâncias epidemiológica e sanitária foram separadas em três eixos de atuação (ações de monitoramento, investigação e comunicação/treinamento), que serão melhor descritos nas próximas seções.

3.1. VIGILÂNCIA DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO

A observação sistemática de eventos adversos a medicamentos imunobiológicos comercializados por práticas já consagradas é imprescindível para que seja realizada a avaliação periódica da relação benefício-risco em comparação aos eventos adversos já conhecidos, bem como para o conhecimento de eventos adversos raros e não descritos em bula que, porventura, possam surgir. A coleta de dados para a detecção de eventos adversos pode ser realizada por vigilância passiva, vigilância passiva estimulada, ou por vigilância ativa, como os estudos observacionais, entre outros métodos [9].

A vigilância passiva feita pelos sistemas de notificação espontânea tem provado ser de grande valor na detecção precoce de problemas de segurança relacionados a medicamentos, pois fornece o maior volume de informações com o menor custo de manutenção[10]. A notificação é um mecanismo que ajuda a manter ativo o sistema de monitoramento e o estado de atenção permanente do trabalhador de saúde para a detecção dos EAPV.

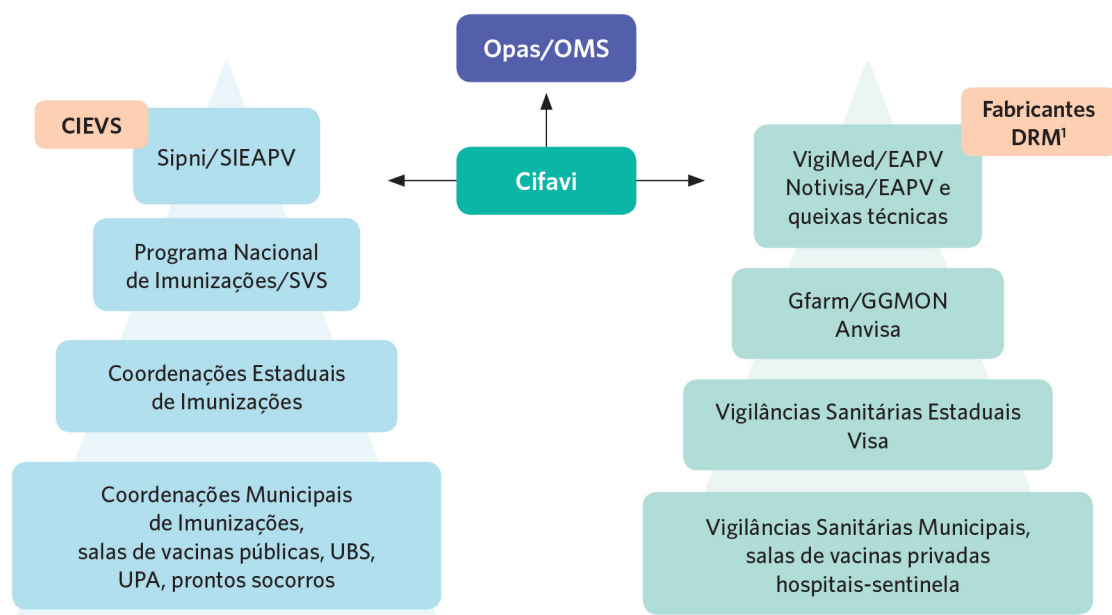
No contexto deste Protocolo, os **eventos adversos graves (EAG) deverão ser comunicados pelos profissionais de saúde dentro das primeiras 24 horas de sua ocorrência, do nível local até o nacional** seguindo o fluxo determinado pelo Sistema Nacional de Vigilância de Eventos Adversos Pós-Vacinação - SNVEAPV (Figura 2)[11].

Fonte: CGPNI/SVS/MS e Gfarm/GGMON/Anvisa.
[1]DRM - Detentores de Registro de Medicamentos

FIGURA 2 – FLUXO DE INFORMAÇÃO DE SUSPEITA DE EAPV. SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA DE EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇÃO – SNVEAPV

Os detentores de registro das vacinas devem seguir os requisitos de farmacovigilância descritos no art. 34 da Resolução – RDC nº 406/2020. Entre tais obrigações, os detentores devem comunicar à ANVISA quaisquer informações relevantes relacionadas à segurança das vacinas, que configurem situações de urgência quanto à utilização de seus produtos afetando a segurança do paciente, que sejam detectadas por eles, em até 72 (setenta e duas) horas. Neste rol de informações, incluem-se as notificações de eventos adversos graves, vinculados às vacinas registradas, a serem cadastrados no sistema eletrônico adequado [12].

A empresa requerente da autorização de uso emergencial, em caráter temporário, para vacinas COVID-19 possui as mesmas obrigações sanitárias legais que os Detentores de Registro de Medicamentos quanto às ações de farmacovigilância definidas na RDC nº 406/2020. No entanto, as comunicações de eventos adversos graves relacionados a estas vacinas devem ser realizadas em até 24 horas no sistema eletrônico apropriado. Além disso, as empresas devem prestar orientações aos serviços de saúde e pacientes sobre uso e cuidados de conservação da vacina, bem como sobre como notificar queixas técnicas e eventos adversos a elas relacionados. Também devem criar mecanismos para a realização do monitoramento pós-distribuição e pós-uso da vacina pelos serviços de saúde e para que os casos de queixas técnicas e eventos adversos identificados sejam informados à ANVISA, por meio dos sistemas de informação adotados, conforme Guia da ANVISA, o qual pode ser acessado no link https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-define-requisitos-para-pedidos-de-uso-emergencial-de-vacinas/guia-uso-emergencial.pdf [4].

Ademais, as empresas solicitantes da autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, deverão garantir que os profissionais da saúde sejam informados que a autorização do uso é emergencial e quais são os benefícios e riscos significativos e conhecidos e potenciais do uso emergencial da vacina, e até que ponto esses benefícios e riscos são desconhecidos[4].

Todos os profissionais da saúde que tiverem conhecimento de uma suspeita de EAPV, incluindo os erros de imunização (programáticos) - como problemas na cadeia de frio, erros de preparação da dose ou erros na via de administração etc. - deverão notificar os mesmos às autoridades de saúde, ressaltando-se que o papel a ser desempenhado pelos municípios, estados e Distrito Federal é vital para a plena efetivação deste Protocolo.

É importante destacar que as notificações deverão primar pela qualidade no preenchimento de todas as variáveis contidas na ficha de notificação/investigação. Considerando que poderão estar sendo administradas na população diferentes vacinas, desenvolvidas por diferentes plataformas, é imprescindível o cuidado na identificação do tipo de vacina suspeita de provocar o EAPV [13].

O sistema eletrônico de notificações de EAPV a ser utilizado pelos notificadores, tanto referente às vacinas com registro sanitário, quanto referente às vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, será o e-SUS Notifica.

Na impossibilidade de acesso ao sistema, os notificadores deverão contatar primeiramente à(s) coordenação(ões) de imunização ou a vigilância epidemiológica local, Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde (CIEVS) ou ainda utilizar o VigiMed (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/) para realizar suas notificações (Instituições cadastradas deverão utilizar seu login e senha e as não cadastradas deverão utilizar o e-reporting: https://primaryreporting.who-c.org/Reporting/Reporter?OrganizationID=BR).

Os dados coletados pelo e-SUS Notifica serão processados sob a coordenação da CGPNI com a colaboração da ANVISA (GFARM) e exportados no formato XML (seguindo o padrão ICH E2B - R2) para serem inseridos no VigiMed e enviados ao banco de dados global da OMS (VigiBase) 2, com

vistas a contribuir com o monitoramento global da segurança e eficácia das vacinas contra a covid-19 e atender os compromissos do Brasil perante ao Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da OMS.

A notificação de queixas técnicas das vacinas COVID-19 autorizadas para uso emergencial temporário, em caráter experimental, deve ser realizada no Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - Notivisa, disponível em versão eletrônica no endereço: https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp [4].

Juntamente à farmacovigilância passiva de rotina, o CGPNI/DEIDT/SVS e a ANVISA avaliarão nos próximos meses a necessidade de execução da farmacovigilância passiva estimulada, em que profissionais da saúde treinados encorajem a notificação e o seguimento de EAPV dos pacientes vacinados por meio de canais de comunicação definidos, como chamadas telefônicas, envio de questionários por e-mail (dias após a vacinação), visitas domiciliares, dentre outras.[13] Tais ações devem ser efetivadas, após pactuação tripartite, pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde mediante a notificação estimulada que pode ser útil para o monitoramento atento de EAPV, em especial os graves, além de sinais anormais e ou rumores que surjam após a introdução das vacinas COVID-19 e campanha de vacinação em massa.

ESPECIAL ATENÇÃO e BUSCA ATIVA devem ser dadas à notificação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos EAIE. Para a notificação dos EAPV podem ser úteis as definições de casos, que se encontram no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos adversos Pós-Vacinação, 4ª edição, 2020. Ministério da Saúde [14] e/ou no anexo B.

Cabe salientar que os Núcleos de Vigilância Hospitalares, Núcleos de Segurança do Paciente (NSP), as instituições cadastradas no VigiMed / Rede Sentinela - ANVISA e os Serviços de Verificação de óbitos (SVO) poderão ser unidades notificadoras, contribuindo, também, no processo da notificação/investigação dos EAPV por meio da busca ativa dos casos hospitalizados e óbitos sem causa definida.

A farmacovigilância ativa é um processo contínuo e pré-organizado que busca determinar precisamente o número de suspeitas de eventos adversos a medicamentos. Nesse método, os indivíduos em uso de um medicamento são monitorados através de estudos de utilização e segurança pós-registro que permitem uma abordagem mais formal à prevenção de riscos, com o objetivo de identificar, confirmar, caracterizar e quantificar os possíveis riscos e problemas relacionados ao produto, especialmente em relação às populações especiais e medicamentos novos[15].

Os sistemas de vigilância ativa de vacinas (realizada, por exemplo, por meio de estudos de coorte, cruzamento de banco de dados, até uso de telemedicina) englobam a utilização de novas ferramentas tecnológicas em saúde pública atuando em trabalhos de prevenção, monitoramento e diagnóstico de doenças[13].

Os métodos de vigilância ativa têm se destacado pela sua capacidade de detecção de maior número de eventos, complementando as notificações obtidas de forma voluntária e reduzindo, dessa forma, a subnotificação de eventos adversos relacionados a medicamentos [15].

Segundo recomendações da OMS, os eventos listados como EAIE devem ser especificamente identificados por meio de um processo ativo (Anexo B)[16].

A OMS indica que a vigilância ativa deve ser implementada pelos países após o estabelecimento eficiente da vigilância passiva[16]. Portanto, a depender da necessidade e do cenário detectado a partir da farmacovigilância passiva, o CGPNI/DEIDT/SVS e a ANVISA avaliarão o desencadeamento de estudos de farmacovigilância ativa.

O sistema de farmacovigilância proposto será avaliado periodicamente conforme preconizado pela OMS. Duas dimensões (funcionalidade e qualidade do sistema de farmacovigilância) com seus respectivos indicadores compõem esta avaliação, conforme Anexo D[17].

3.1.1 VIGILÂNCIA DA POPULAÇÃO VACINADA

3.1.1.1 Monitoramento dos vacinados

A responsabilidade pelo acompanhamento de vacinados supostamente acometidos por eventos adversos associados à(s) vacina(s) devem ser dos serviços de atenção básica de saúde, em nível local e nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE).

As coordenações estaduais deverão organizar juntamente com os municípios o acompanhamento dos vacinados supostamente acometidos por eventos adversos associados à(s) vacina(s) e uma rede de referência para seu cuidado. Os casos graves de eventos adversos graves deverão ser encaminhados a hospitais de referência previamente definidos.

Em casos graves de eventos adversos e suas complicações, o paciente deverá receber cuidados especializados em nível hospitalar. Os estados, DF e municípios deverão estabelecer e realizar sistema de referenciamento e contrarreferenciamento para o atendimento de possíveis eventos adversos, em especial, os graves, raros e inusitados, em articulação com os CRIE, Atenção Primária e Especializada (Serviços de Urgência/emergência, hospitais de atenção terciária), facilitando desta forma a integração e vigilância ativa dos EAPV.

3.1.1.2 Investigação epidemiológica

Após avaliação inicial onde se verifica a informação, os principais eixos de uma investigação são: os serviços de saúde, a vacina, o usuário, o trabalhador de saúde, os familiares/responsáveis e o trabalho de campo que inclui a descrição das condições socioeconômicas e de moradia. Podem ser necessários procedimentos de observação, entrevistas, revisão de registros e prontuários, inspeção dos serviços de saúde, visitas domiciliares e até necropsias para determinação das possíveis causas determinantes dos eventos. Estes eventos poderão estar relacionados com problemas operacionais dos programas de imunização (erros de imunização ou programáticos)

ou com a vacina ou poderão não ter nenhuma relação (associação temporal) ou ainda serem de causa desconhecida.

Inventário é o primeiro passo da investigação: realizar um levantamento detalhado e observação rigorosa no estabelecimento de saúde onde a vacina foi aplicada, de tudo o que está relacionado com o programa de vacinação em relação à oferta de serviço e logística. Compreende: rede de frio, o refrigerador de armazenagem das vacinas, a mesa de trabalho, a sala de vacinação, o local de armazenamento de seringas e diluentes, lista de entrada e saída de medicamentos no referido serviço de saúde e utilização das normas de biossegurança.

1. A vacina: obter os seguintes dados sobre as vacinas (com diluentes) e seringas utilizadas:

- nome da vacina: descrição no rótulo, laboratório produtor, número do lote, datas de fabricação e validade;
- procedência da vacina e seringa, dados sobre o transporte;
- aspecto físico da vacina e seringa;
- uso dos diluentes, reconstituição das vacinas e formas de administração;
- dosagem adequada, armazenamento e manipulação dos produtos;
- via de administração;
- resultados dos procedimentos de controle de qualidade da vacina (registro de movimentos e de controles de temperatura). As reavaliações do controle de qualidade dos lotes das vacinas implicadas dependerão da situação que se apresente, por exemplo, a taxa de EAPV esperada ou inesperada.

2. O trabalhador de saúde: avaliar o desempenho dos trabalhadores em relação à administração das vacinas e suas atitudes na orientação aos pais/responsáveis. Deve-se observar as boas práticas de injeção segura, técnicas de aplicação e descarte adequado de agulhas e seringas, ambiente de trabalho, organização e práticas de atenção à saúde do estabelecimento.

3. O usuário: as variáveis básicas que se coletam, geralmente através das entrevistas, são:

- dados demográficos;
- idade, sexo e lugar de residência;
- tipo de evento, data de início dos sintomas, duração e evolução;
- resumo clínico recente (sinais e sintomas, duração, exame clínico, exames auxiliares (laboratório, imagens etc.), diagnóstico, tratamento e evolução). Atenção especial ao exame clínico neurológico;
- antecedentes médicos e história clínica do paciente (condições de nascimento, uso de medicamentos, alergias, transtornos neurológicos pré-existentes etc.);
- antecedentes vacinais (vacinação anterior, datas das últimas doses e ocorrência de EAPV);
- antecedentes familiares;

- identificação de diagnósticos ou quadros clínicos associados: é importante para isto revisar os registros no período estabelecido buscando identificar os diagnósticos segundo o Código Internacional de Doenças (CID) versão 10 e ou Dicionário Médico para Atividades Regulatórias – MedDRA e
- em caso de morte: resultados de necropsia (anatomopatológico etc.).

ATENÇÃO: é necessário determinar:

- se o evento notificado é um evento isolado ou se houveram outros do mesmo tipo.
- verificar laboratórios produtores, lotes utilizados no mesmo período e locais de utilização.
- verificar população não vacinada e ocorrência de incidentes similares.

Partindo da necessidade de atender as especificidades regionais, outras ações poderão ser incorporadas pelas autoridades de saúde locais que compõem o SUS.

ATENÇÃO ESPECIAL deve ser dada à investigação de eventos adversos graves, raros e inusitados, óbitos súbitos inesperados, erros de imunização (programáticos), além dos EAIE e eventos que causem preocupação significante familiar ou na comunidade e profissionais de saúde[8].

3.1.1.3 Avaliação de casos e classificação de causalidade

A avaliação de causalidade é o método que avalia o grau de relação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa. Portanto, muitos desafios estão envolvidos em decidir se um evento adverso foi realmente causado por uma vacinação.

A qualidade de uma avaliação de causalidade depende:

- Da revisão sistemática do caso, sendo necessárias informações completas: dados de investigação, dados clínicos e laboratoriais (incluindo laudos de necropsia) e diagnóstico definitivo e compatível, podendo ser um sinal, sintoma, alteração laboratorial ou doença.
- Da disponibilidade de serviços médicos e laboratoriais adequados e acesso a informações pregressas.
- Do preparo de documentos/relatórios para revisão de um comitê de especialistas.
- Do desempenho do sistema de informação (registro) de EAPV em termos de capacidade de resposta, eficácia, qualidade da investigação e relatórios.
- De um banco de dados adequado.

Quem deve realizar uma avaliação de causalidade

Para garantir que os critérios descritos anteriormente sejam cumpridos e que haja maior aceitação dos resultados, a avaliação de causalidade dos EAPV será realizada pelas Coordenações de Imunização Estaduais e Municipais conforme o fluxo já estabelecido pelo PNI.

Para investigação de causalidade, a OMS recomenda a constituição de um comitê de especialistas da área da saúde, incluindo-se médicos, microbiologistas e epidemiologistas, outros especialistas médicos externos (*ad hoc*) podem ser convidados para a revisão de eventos específicos, que seja independente, mas que tenha suporte de secretariado dos programas de imunização e da agência reguladora nacional.[8]

Na instância nacional o Comitê Interinstitucional de Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos (CIFAVI), formado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM), a Secretaria de Vigilância em Saúde, por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI/DEIDT/SVS/MS) e o INCQS, da Fundação Oswaldo Cruz e especialistas, tem a responsabilidade de apoio para auxiliar na investigação, análise, classificação segundo a causalidade, encerramento e validação de todos os casos de EAPV graves e/ou inusitados notificados pelos estados, que será requisitado por meio da Câmara Técnica Assessora em Imunização e Doenças Transmissíveis[22].

3.1.2 VIGILÂNCIA DA(S) VACINA(S)

3.1.2.1 Monitoramento do perfil benefício-risco da(s) vacina(s)

As atividades contidas neste bloco estão relacionadas a solicitação e avaliação pela ANVISA de documentos apresentados ou a serem apresentados pelos Detentores de Registro da(s) vacina(s). Tais documentos consistem no Estudo Clínico, Plano de Gerenciamento de Risco, Plano de Minimização de Risco e Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco das vacinas já registradas ou em vias de registro sanitário [12].

Especialmente quanto ao Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR), este é um documento de grande valia para o monitoramento da segurança da(s) vacina(s), pois o RPBR consiste em atualização dos dados nacionais e internacionais de segurança, com as respectivas análises da Relação Benefício-Risco, de forma padronizada e consolidada. Os Detentores de Registro de Medicamento devem utilizar o RPBR para conduzir análises sistemáticas, de forma regular, com o objetivo de identificar precocemente problemas e propor intervenções, revendo e avaliando o perfil de segurança de seus produtos [12,18].

Em relação à autorização temporária de uso emergencial, a desenvolvedora da vacina deverá apresentar uma avaliação de risco demonstrando que a relação benefício-risco do uso emergencial da vacina é favorável e um plano de gerenciamento de riscos, para identificação de problemas decorrentes do uso da vacina e descrição de medidas a serem adotadas. A empresa deverá informar quais são os documentos faltantes considerando a legislação específica para registro de vacinas no Brasil. O impacto da ausência de tais documentos deverá ser discutido no Relatório de Avaliação de Benefício-Risco da vacina. A periodicidade para o envio deste relatório

será de 3 meses após a concessão da autorização temporária para uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas COVID-19, de acordo com as diretrizes estabelecidas no parágrafo único do Art. 18 da Instrução Normativa - IN nº 63/2020. Não obstante, a ANVISA poderá exigir requisitos adicionais, considerando as características intrínsecas de cada vacina e a realidade nacional [4].

É imprescindível que a requerente da autorização temporária de uso emergencial proceda a uma avaliação contínua de seus benefícios e riscos em manter o uso da vacina nesta condição, bem como tenha um plano adequado para a coleta de dados de segurança entre indivíduos vacinados sob a referida autorização [4].

Como parte do monitoramento do perfil benefício-risco da(s) vacina(s), a GFARM utilizará indicadores que auxiliarão no monitoramento da segurança destes produtos. Serão utilizados para tal finalidade a taxa total de EAPV/100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas e taxa de EAPV grave (EAG) por 100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas, conforme o Anexo E [17].

3.1.2.2 Detecção de sinais

Do ponto de vista sanitário, a avaliação de EAPV busca detectar sinais de segurança da utilização da vacina por meio de métodos qualitativos ou quantitativos. Através dos métodos qualitativos, os sinais são identificados a partir dos tipos de eventos notificados, mesmo que o número de notificações seja pequeno e sem significância estatística, levando em conta, por exemplo, se o evento é novo, desconhecido, não esperado, pouco frequente ou se surgiu após o uso de um medicamento novo. Já nos métodos quantitativos, os sinais são identificados em grandes bases de dados, como o VigiBase, que identifica a desproporcionalidade entre o número observado e o número esperado de notificações envolvendo a mesma combinação de um medicamento e um evento adverso. Após a identificação dos casos de desproporcionalidade, estes devem ser avaliados qualitativamente quanto à sua relevância e probabilidade de ser um sinal[15]. Em relação a este último método, a responsabilidade de condução destas atividades ficará a cargo exclusivamente da GFARM, que abrirá dossiês de investigação.

O resultado dessa avaliação pode permitir uma conclusão definitiva ou provável de que o medicamento foi o responsável pelo evento notificado, ou já descartar essa hipótese. Também pode indicar uma possibilidade de risco associado a um medicamento - embora seja necessário aguardar para que o acúmulo de maior número de dados confirme ou não esse risco, ou ainda pode indicar que as evidências existentes até o momento são insuficientes para permitir uma avaliação[15].

A depender da necessidade apontada a partir dos processos investigativos conduzidos, a GFARM, juntamente com outros entes do SNVS, poderá desencadear até inspeções para verificação do cumprimento das Boas Práticas de Farmacovigilância nos detentores de registro das vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 (COVID-19), bem como sugerir a adoção de medidas cautelares e demais ações sanitárias cabíveis.

Quanto à autorização temporária para uso emergencial, a qualquer tempo, esta poderá ser modificada, suspensa ou revogada pela ANVISA, por razões técnicas e científicas que alterem a relação benefício-risco ou com base nas informações provenientes do controle e do monitoramento das vacinas autorizadas para uso emergência[4].

3.1.2.3 Investigação de desvios da qualidade

Desvio de qualidade define-se como um afastamento dos parâmetros de qualidade estabelecidos para um produto. Portanto, no escopo da(s) vacina(s) COVID-19, os desvios de qualidade podem ser definidos como problemas relacionados a aspectos técnicos ou legais da(s) vacina(s), e que podem ou não causar danos à saúde individual e coletiva.

Alguns tipos de desvios de qualidade são mais comumente esperados com relação a(s) vacina(s), e podem ser identificados tanto na cadeia da assistência farmacêutica como também no momento da assistência ao paciente:

- problemas relacionados ao aspecto da(s) vacina(s) (alterações na cor, densidade, viscosidade, odor);
- presença de corpo estranho ou suspeita de contaminação microbiológica;
- problemas relacionados à embalagem (embalagens com dizeres incorretos, inacurados ou ausentes; embalagens violadas ou seriamente danificadas, embalagens trocadas e/ou adulteradas);
- alterações no volume de medicamentos injetáveis (volume menor que não é capaz de fornecer o total de doses previstas para um frasco);
- falsificação e adulteração.

Assim como a notificação de EAPV, é dever do profissional de saúde notificar os desvios de qualidade identificados19. A notificação de um desvio de qualidade é denominada Queixa Técnica (QT).

Quando da notificação de uma QT, deve-se atentar para fornecer as informações com riqueza de detalhes, e caso possível, devem ser realizados registros fotográficos do desvio. É importante também, se possível, armazenar a amostra com desvio, pois pode ser necessário realizar investigação mais aprofundada do problema.

A partir das QTs referentes à(s) vacina(s) de COVID-19 notificadas no sistema Notivisa (vacinas com autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental) [4], acesso pelo link https://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmlogin.asp, a GIMED e a CGPNI/DEIDT/SVS procederão em conjunto e, respeitando suas atribuições legais, a análise e investigação, a fim de se confirmar se a(s) vacina(s) apresentam de fato algum desvio de qualidade. Como parte do procedimento, pode ser necessária a análise fiscal realizada pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) e/ou por Laboratórios Centrais, coordenados pela Gerência de Laboratórios de Saúde Pública da ANVISA (GELAS).

3.2. AÇÕES DE COMUNICAÇÃO E TREINAMENTO

As ações de comunicação e treinamento podem ser subdivididas em três plataformas: sensibilização a respeito da importância das notificações de EAPV; treinamento de uso dos sistemas informatizados e fluxos de processos de trabalho; e comunicação de risco ou defesa da segurança das vacinas à sociedade.

Sensibilização a respeito da importância das notificações de EAPV: serão utilizados como recursos pelo MS e ANVISA, com o apoio dos demais entes do SUS, o envio de ofícios, comunicações por e-mail corporativo, campanhas publicitárias, distribuição de material informativo, realização de webinars e palestras/reuniões com os atores estratégicos envolvidos no processo, cujo conteúdo abarcará a importância da notificação com vistas a aumentar a probabilidade de captação de dados relacionados a ocorrência de possíveis EAPV.

Treinamento de uso dos sistemas informatizados e fluxos de processos de trabalho: a ANVISA e o MS promoverão a realização de treinamentos a fim de detalhar os fluxos de processo e a utilização dos sistemas eletrônicos de notificação envolvidos neste processo.

Defesa da segurança das vacinas à sociedade: o MS, juntamente com os demais entes do SUS, irá promover campanhas publicitárias e elaborar material educativo orientando a população sobre a importância da vacinação, com vistas a combater as consequências do movimento antivacina num ambiente de alta atenção da mídia e do público quanto às vacinas COVID-19.[5]

Comunicação do risco: quando da suspeita de problemas com a utilização das vacinas ou quando da confirmação de tais problemas, a ANVISA poderá lançar mão da publicação de alertas, informes e cartas aos profissionais da saúde, ou mesmo divulgar a alteração de bula exigida pela autoridade sanitária. Já o MS poderá atuar junto aos demais entes do SUS com o intuito de divulgar os riscos identificados e decorrentes de investigações prévias. Estas estratégias de comunicação tem o intuito de minimizar os riscos decorrentes da utilização das vacinas e concretizar a confiança no processo de vacinação.[5]

Também é necessária a realização de reuniões periódicas entre representantes da CGCGPNI/DEIDT/SVS, ANVISA, Conass, Conasems, e especialistas para compartilhamento de ações relacionadas com o monitoramento de EAPV.

3.2.1 COMUNICAÇÃO SOCIAL DE RISCOS[20]

Comunicação dos riscos é a troca de informação, aconselhamento e opiniões em tempo real entre líderes comunitários, trabalhadores de saúde e a população que está em risco. Nas epidemias e pandemias, nas crises humanitárias e nas catástrofes naturais, uma comunicação dos riscos eficaz permite às pessoas em risco compreenderem e adotarem comportamentos de proteção. Permite também às autoridades a darem resposta rápidas às preocupações e necessidades das pessoas, para que o aconselhamento que prestam seja relevante, confiável e aceitável.

Tem a finalidade de preparar a comunidade para reagir e atuar de forma adequada diante dos riscos que ameaçam a saúde da população. Um aumento exagerado de EAPV, em especial os graves, pode causar uma crise política, social ou de demanda de serviços de saúde quando é preciso atender muitas pessoas, sobretudo os casos com complicação.

As equipes de resposta rápida (ERR) devem ser formadas por especialistas em comunicação social de riscos, sendo imprescindível escolher antecipadamente um porta-voz oficial, seja no nível nacional, estadual e municipal como parte de um plano de crise. Deve ser uma pessoa capacitada do ponto de vista técnico e acostumada a falar em público para apresentar as informações com conhecimento e de forma articulada, dar instruções para os cuidados com a saúde e prestar esclarecimentos satisfatórios para tranquilizar a população. É importante passar aos meios de imprensa um boletim por escrito contendo estas informações.

O porta-voz deve ter documentos com informações atualizadas ao interagir com os jornalistas ou diretamente com a população, como comunicados de imprensa a serem distribuídos a outros porta-vozes em todo o país, com uma linguagem simples e clara e dados suficientes para informar a população.

A ERR deve elaborar estratégias de comunicação que abrangem os principais elementos visando os objetivos:

Elaboração de estratégias dirigidas aos meios de comunicação de massa, como imprensa, rádio ou televisão, mídias sociais, dependendo da magnitude da situação e, quando necessário, organizar coletivas de imprensa com o porta-voz oficial, passando mensagens claras para a comunidade sobrea situação local com orientações de quando e onde buscar atendimento de saúde em caso da ocorrência de algum EAPV.

Elaboração de um plano de comunicação com a participação da comunidade que inclua: conversas na sala de espera dos serviços de saúde, conversas com grupos organizados da comunidade, central telefônica de 24 horas para comunicação de casos, dentre outras estratégias.

4. CONFIDENCIALIDADE E SIGILO

Diversas leis tratam da importância da confidencialidade e sigilo de informações. Dentre as quais citamos:

a) A Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2019, que protege os dados pessoais e, em seu art. 2º, disciplina a proteção de dados pessoais sob os seguintes fundamentos: I – o respeito à privacidade; IV – a inviolabilidade da intimidade, da honra e da imagem;

b) O Decreto nº 9.637, de 26 de dezembro de 2018, que institui a Política Nacional de Segurança da Informação (PNSI), no âmbito da administração pública federal, com a finalidade de assegurar a disponibilidade, a integridade, a confidencialidade e a autenticidade da informação a nível nacional;

c) O art. 5.º, inciso X, da Constituição o qual prevê como invioláveis a intimidade, a vida privada, a honra e a imagem das pessoas, assegurado o direito a indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação;

d) Sigilo profissional médico, que deve ser respeitado nos termos do art. 73 do Código de Ética Médica.

Por força de lei, cumpre aos atuantes da Vigilância em Eventos Adversos a obrigatoriedade de manter o sigilo das informações do paciente e a impropriedade de divulgação de quaisquer dados a terceiros, que digam respeito aos dados pessoais do paciente e respectivo tratamento, assegurando-lhe o direito à integridade, confidencialidade, honra e imagem das pessoas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O planejamento antecipado de ações e atividades de vigilância dos EAPV voltadas para o vírus SARS-CoV-2 conduzirá a uma gestão do risco mais eficaz e, por conseguinte, a uma proteção mais efetiva da saúde da população brasileira ao nortear um processo de tomada de decisão sólido e coerente pelas autoridades de saúde do país. Além disso, a execução deste Protocolo pressupõe que, em todas as esferas de gestão do SUS, existam organismos e estruturas responsáveis pela realização das ações previstas neste documento, como de outras a serem definidas pelos demais entes com apoio da esfera federal. Reitera-se que o presente Protocolo é um documento dinâmico que poderá sofrer atualizações à luz dos novos conhecimentos, pois a covid-19 é uma doença nova e as vacinas vinculadas à sua prevenção também são inovadoras.

Os preparativos precisam ser feitos antecipadamente, a fim de se garantir que a emergência do uso da vacina seja acompanhada de uma robusta vigilância de segurança da(s) vacina(s) e de um processo para avaliação de segurança que manterá confiança do público. A vacina provavelmente será utilizada concomitante à ampla circulação do vírus SARS-CoV-2. Os EAPV e EAIE, reais ou coincidentes, têm o potencial de minar os programas de imunizações e exacerbar o medo público em torno da pandemia, portanto, a vigilância de segurança precisará distinguir entre os problemas de saúde causados pela doença versus as causadas pela vacina.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Introduction [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Introduction.pdf?ua=1.
2. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: COVID-19 vaccines: description and general safety considerations for implementation [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Vaccine_description.pdf?ua=1.
3. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. Nature Materials. 2020; 19: 810-812.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia sobre os requisitos mínimos para submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial, em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Guia nº 42/2020 - versão 1 [Internet]. 2020 [acesso em 3 dez 2020]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/anvisa-define-requisitos-para-pedidos-de-uso-emergencial-de-vacinas/guia-uso-emergencial.pdf.
5. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: COVID-19 vaccine safety communication [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Communication.pdf?ua=1.
6. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Stakeholders in COVID-19 vaccine safety surveillance [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Stakeholders.pdf?ua=1.
7. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Engaging with the pharmaceutical industry for COVID-19 vaccine safety surveillance [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Engaging_with_pharmaceutical_industry.pdf?ua=1.
8. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Responding to adverse events following COVID-19 immunization (AEFIs) [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AEFI.pdf?ua=1.
9. International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Pharmacovigilance Planning E2E - Current Step 4 version [Internet]. 2004 [acesso em 5 nov 2020]. Disponível em: https://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html.

10. Pal SN, Duncombe C, Falzon D, Olsson S. WHO Strategy for Collecting Safety Data in Public Health Programmes: Complementing Spontaneous Reporting Systems. Drug Saf 2013; 36:75-81.

11. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 205, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes [Internet]. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 18 fev 2016 [acesso em 3 nov 2020]. Disponível em: https://www.jusbrasil.com.br/diarios/109217982/dou-secao-1-18-02-2016-pg-24#:~:text=PORTARIA%20N%20205%2C%20DE%2017,unidades%20sentinelas%20e%20suas%20diretrizes

12. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 406, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 29 jul 2020 [acesso em 3 nov 2020]. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491.

13. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Establishing surveillance systems in countries using COVID-19 vaccines [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Establishing_surveillance_systems.pdf?ua=1.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 4ª Edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. Disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_epidemiologica_eventos_vacinacao_4ed.pdf

15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacovigilância nº 13: Alertas de Farmacovigilância a partir da detecção de Sinais [Internet]. set 2020 [acesso em 4 nov 2020]. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/fiscalizacao-e-monitoramento/boletins-de-farmacovigilancia/boletim-de-farmacovigilancia-no-13.pdf/view.

16. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Establishing active surveillance systems for adverse events of special interest during COVID-19 vaccine introduction [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_AESI.pdf?ua=1

17. Organização Mundial da Saúde. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual. Module: Safety data management systems in countries using COVID-19 vaccines [Internet]. 2020 [acesso em 6 nov 2020]. Disponível em: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Data_management_systems.pdf?ua=1

18. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa - IN nº 63, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 29 jul 2020 [acesso em 3 nov 2020]. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-63-de-22-de-julho-de-2020-269155503.

19. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências [Internet]. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil. 26 jul 2013 [acesso em 3 nov 2020]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2871504/%281%29RDC_36_2013_COMP.pdf/ca75ee9f-aab2-4026-ae12-6feef3754d13.

20. Organização Pan-Americana de Saúde. Risk and Outbreak Communication. [acesso em 7 nov 2020]. Disponível em https://www.paho.org/en/topics/risk-and-outbreak-communication

21. Brighton Collaboration Group. Vaccine-associated Enhanced Disease: Case Definition and Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data [Internet]. 2020 [acesso em 25 nov 2020]. Disponível em: https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2020/10/JVAC-S-20-02520_mzd.pdf.

22. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GAB/SVS Nº 28, de 3 de setembro de 2020. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-gab/svs-n-28-de-3-de-setembro-de-2020-275908261

GLOSSÁRIO

Adjuvante: produto que se usam frequentemente na composição de vacinas para melhorar a resposta imunológica e conferir proteção de longa duração. Uma de suas vantagens está na capacidade de produzir mais vacinas a partir de uma dada quantidade de antígeno, permitindo, portanto, que se vacinem mais pessoas.

Avaliação de causalidade: compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja consequência do uso de um imunobiológico.

Causalidade: relação de causa e efeito.

Evento adverso pós-vacinação: qualquer ocorrência médica indesejada após vacinação e que, não necessariamente, possui uma relação causal com o uso de uma vacina ou outro imunobiológico (imunoglobulinas e soros heterólogos). Um EAPV pode ser qualquer evento indesejável ou não intencional, isto é, sintoma, doença ou um achado laboratorial anormal (CIMOS/OMS, 2012).

Evento adverso grave: qualquer evento clinicamente relevante que requeira hospitalização, possa comprometer o paciente, ou seja, que ocasione risco de morte e que exija intervenção clínica imediata para evitar o óbito, cause disfunção significativa e/ou incapacidade permanente, resulte em anomalia congênita ou ocasione o óbito.

Eventos adversos de interesse especial (EAIE): podem ser um evento grave ou não grave, que causa preocupação do ponto de vista científico e médico e que requer mais investigação para sua caracterização.

Farmacovigilância de vacinas e outros imunobiológicos: o processo de detecção, avaliação, compreensão, prevenção e comunicação de eventos adversos pós-vacinação ou qualquer outro problema relacionado com a vacina ou à imunização.

Confidencialidade: manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais da saúde e instituições, incluindo identidades e pessoais e todas as informações médicas pessoais.

Detentor de registro: abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano, dentre eles os imunobiológicos, regulados pela ANVISA.

Erro de imunização: é qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos, entre esses, todos os imunobiológicos, ou acarretar dano a um paciente, enquanto o medicamento está sob o controle de profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientação verbal, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

Imunobiológico: são produtos de origem biológica (soros e vacinas) usados na prevenção e tratamento de doenças.

Investigação epidemiológica de campo: estudos efetuados a partir dos casos clínicos, ou de portadores, para a identificação das fontes de infecção e modos de transmissão do agente. Pode ser realizada quando de casos isolados, agregados de casos ou surtos.

MedDRA: dicionário médico para as atividades regulatórias desenvolvidas pela International Conference on Harmonization (ICH).

Notificação e investigação: comunicação às autoridades sanitárias da ocorrência de um agravo a saúde.

Notificação e investigação compulsória: consiste na comunicação obrigatória da ocorrência de casos individuais, agregados de casos ou surtos, de doenças, agravos e eventos de saúde pública, suspeitos ou confirmados, às autoridades sanitárias por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, visando à adoção das medidas de controle pertinentes. Portaria MS nº PT nº 205 de 17/2/2016

Notificação espontânea: A notificação espontânea pode ser definida como uma comunicação não solicitada, nem derivada de algum estudo ou programa de acompanhamento de pacientes, realizada por um profissional de saúde ou por um consumidor, para uma empresa farmacêutica, autoridade regulatória ou outra organização, descrevendo um ou mais eventos adversos que ocorreram em um paciente após a utilização de um ou mais medicamentos.

Queixa Técnica: qualquer suspeita de alteração/irregularidade de um produto/empresa relacionada a aspectos técnicos ou legais, e que pode ou não causar danos à saúde individual e coletiva.

Risco: é o grau de probabilidade da ocorrência de um determinado evento (ex.: risco de alguém acidentar-se ou ter câncer).

Sinal: evidência objetiva de uma doença. O Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) define como um sinal a informação (a partir de uma ou várias fontes), que sugere uma nova associação potencialmente causal, ou um novo aspecto de uma associação conhecida, entre uma intervenção e um evento ou conjunto de eventos relacionados, seja adverso ou benéfico e que apresenta probabilidade suficiente para justificar uma ação investigatória. Um sinal é, portanto, uma hipótese, juntamente com dados e argumentos.

Via de administração: local do organismo por meio do qual o medicamento é administrado. São elas: intradérmica, intramuscular, intratecal, intravenosa, nasal, oral, retal, subcutânea, sublingual, vaginal, dentre outras.

Vigilância de doença: levantamento contínuo e sistemático de dados – coleta, análise e disseminação de informações relevantes para a prevenção e o controle eficaz de determinados agravos à saúde. Consiste em:

Dados de morbimortalidade;

Dados de investigação de campo sobre casos individuais ou surtos;

Dados relativos a isolamento e notificação e investigação de agente infeccioso em laboratório;

Dados relativos à disponibilidade, uso e eventos adversos pós-vacinações, toxoides, imunoglobulinas e outros produtos utilizados no controle de doenças;

Dados sobre níveis de imunidade em certos grupos populacionais.

Vigilância ativa: vigilância continua e sistemática de dados que são analisados e divulgados para tomada de decisão e ações para proteção da população. A vigilância ativa necessita do envolvimento dos gestores através de ligações telefônicas, mensagens, visitas a laboratórios, hospitais e provedores, regular ou episodicamente, para estimular a notificação de agravos específicos.

Vigilância de pessoa: observação médica rigorosa, ou outro tipo de supervisão de contatos de pacientes com doenças infecciosas, que visa permitir a identificação rápida da infecção ou doença, porém sem restringir liberdade de movimentos.

Vigilância epidemiológica: um conjunto de ações que proporciona o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças ou agravos.

Vigilância sanitária: observação dos comunicantes durante o período máximo de incubação da doença a partir da data do último contato com um caso clínico ou portador, ou da data em que o comunicante abandonou o local em que se encontrava a fonte primaria da infecção. Não implica restringir liberdade de movimentos.

ANEXO A – VACINAS UTILIZADAS NA ESTRATÉGIA NACIONAL DE VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19 E GRUPOS PRIORITÁRIOS, PRECUAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES PARA VACINAÇÃO

De acordo com o panorama da OMS, atualizado em 10 de dezembro de 2020, existem 162 vacinas COVID-19 candidatas em fase pré-clínica de pesquisa e 52 vacinas candidatas em fase de pesquisa clínica. Das vacinas candidatas em estudos clínicos, 13 se encontram em ensaios clínicos de fase III para avaliação de eficácia e segurança, a última etapa antes da aprovação pelas agências reguladoras e posterior imunização da população. O detalhamento da produção, estudos em desenvolvimento encontra-se descrito no documento técnico das vacinas em fase III

As características das vacinas a serem utilizadas na estratégia de vacinação contra a covid-19 no Brasil serão apresentadas e devidamente atualizadas sempre que necessário, a partir do registro (licenciamento) pela ANVISA.

A estratégia nacional de imunização contra a covid-19 será realizada em etapas, respeitando a ordem de vacinação dos grupos definidos pelo PNI, sendo que serão priorizados os grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença e risco de óbitos (profissionais de saúde, idosos, idosos institucionalizados, portadores de comorbidades como hipertensão, diabetes melitos, dentre outros) e grupos com elevado grau de vulnerabilidade social e econômica (indígenas, quilombolas, ribeirinhos, população privada de liberdade).

Destaca-se que há intenção de oferta da vacina covid-19 à toda a população brasileira para qual o imunobiológico estiver licenciado, de maneira escalonada, conforme a produção da vacina covid-19 avançar e houver disponibilidade e sustentabilidade na oferta.

Para detalhamentos sugere-se que seja consultado o Plano Nacional de Operacionalização Da Vacinação Contra A Covid-19, 1ª Edição, Ministério da Saúde, disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/dezembro/12/2020_12_11_plano-de-vacinacao-covid19-_revisado.pdf.

PRECAUÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES À ADMINISTRAÇÃO DA VACINA

Como a(s) vacina(s) COVID-19 não puderam ser testadas em todos os grupos de pessoas, pode haver algumas precauções ou contraindicações temporárias até que surjam mais evidências e se saiba mais sobre a(s) vacina(s) e que seja(m) administrada(s) de forma mais ampla a mais pessoas. Após os resultados dos estudos clínicos de fase 3, essas precauções e contraindicações poderão ser alteradas.

1. PRECAUÇÕES

Em geral, como com todas as vacinas, diante de doenças agudas febris moderadas ou graves, recomenda-se o adiamento da vacinação até a resolução do quadro com o intuito de não se atribuir à vacina as manifestações da doença.

Não há evidências, até o momento, de qualquer preocupação de segurança na vacinação de indivíduos com história anterior de infecção ou com anticorpo detectável pelo SARS-COV-2. É improvável que a vacinação de indivíduos infectados (em período de incubação) ou assintomáticos tenha um efeito prejudicial sobre a doença. Entretanto, recomenda-se o adiamento da vacinação nas pessoas com infecção confirmada para se evitar confusão com outros diagnósticos diferenciais. Como a piora clínica pode ocorrer até duas semanas após a infecção, idealmente a vacinação deve ser adiada até a recuperação clínica total e pelo menos quatro semanas após o início dos sintomas ou quatro semanas a partir da primeira amostra de PCR positiva em pessoas assintomáticas.

A presença de sintomatologia prolongada não é contraindicação para o recebimento da vacina, entretanto, na presença de alguma evidência de piora clínica, deve ser considerado o adiamento da vacinação para se evitar a atribuição incorreta de qualquer mudança na condição subjacente da pessoa.

2. CONTRAINDICAÇÕES

Pessoas menores de 18 anos de idade;

- Gestantes;
- Para aquelas pessoas que já apresentaram uma reação anafilática confirmada a uma dose anterior de uma vacina COVID-19;
- Pessoas que presentaram uma reação anafilática confirmada a qualquer componente da(s) vacina(s).

ATENÇÃO: recomenda-se que, antes de qualquer vacinação, seja verificada nas bulas e respectivo(s) fabricante(s), as informações fornecidas por este(s) sobre a(s) vacina(s) a ser administrada.

ANEXO B – PROTOCOLO CLÍNICO E DEFINIÇÕES DE CASOS

Devido ao cronograma acelerado para o desenvolvimento de vacinas através das autoridades reguladoras nacionais, os eventos adversos não-graves, que ocorrem logo após a vacinação, podem ser detectados durante os ensaios clínicos, entretanto, os eventos adversos raros e aqueles tardios, provavelmente só serão detectados quando grandes populações forem imunizadas.

Ademais, os ensaios clínicos realizados para estimar a eficácia da(s) vacina(s) e a sua segurança até o momento sugerem que as vacinas em desenvolvimento são seguras. Dessa forma, levando-se em consideração essas informações, não foram ainda identificados riscos que alteram o perfil de segurança dessas vacinas, mantendo-se a relação benefício-risco positiva. Apesar disso, faz-se necessária uma vigilância ativa e contínua, além de um monitoramento intensivo dos possíveis eventos adversos pós-vacinação, que poderão surgir, relacionados com essa(s) vacina(s) que será(ão) administrada(s) em milhões de brasileiros.

Com a finalidade de se obter dados concordantes e harmoniosos, bem como melhorar a qualidade da análise e comparabilidade deles, serão adotadas as definições de casos, contidas no Manual de Vigilância Epidemiológica de EAPV, 4ª Edição, 2020, com informações sobre os principais eventos associados às vacinas em geral e com instruções sobre a conduta a serem adotadas frente à ocorrência desses agravos, os quais servirão também como auxílio nos diagnósticos e disseminação de informação.

As condições comumente consideradas como EAIE incluem, eventos graves que se seguiram a outras imunizações (por exemplo, GBS, ADEM, anafilaxia), eventos graves potencialmente relacionados a novas plataformas, eventos graves potencialmente relacionados a adjuvantes, eventos graves relacionados à falha da imunogenicidade da vacina (doença intensificada) ou eventos que são potencialmente específicos para populações especiais. Essas condições devem ser pré-selecionadas se houver:

- associação comprovada com a imunização que é verdadeira para a maioria, senão todas as vacinas;
- associação comprovada com uma plataforma de vacina conhecida e / ou adjuvante que está sendo usado em qualquer vacina COVID-19;
- preocupação teórica baseada na imunopatogênese da doença covid-19;
- preocupação teórica relacionada à replicação viral durante a infecção pelo vírus SARS-CoV-2; ou
- preocupação teórica porque foi demonstrada em um modelo animal com uma ou mais plataformas de vacinas candidatas.

Portanto, para as vacinas COVID-19, os EAIE podem, potencialmente, incluir a exacerbação da doença pela vacina (*vaccine-enhanced disease*), ou seja, a vacinação poderia tornar uma infecção subsequente com o SARS-CoV-2 mais grave. A doença exacerbada foi observada em alguns estudos pré-clínicos com vacinas contra o SARS-CoV e levantou questões sobre outras vacinas de coronavírus mostrando EAIE semelhantes.

Outros EAIE relevantes para a doença covid-19 podem incluir o aparelho respiratório (incluindo pneumonia, síndrome da dificuldade respiratória aguda), cardíacas (incluindo choque cardiogênico, cardiomiopatia, arritmias, doença arterial coronariana, miocardite e pericardite), lesões renais e hepáticas agudas, neurológica (incluindo encefalopatia, encefalite, síndrome de Guillain-Barré (SGB), anosmia e ageusia), sepse e choque séptico, hipercoagulabilidade, rabdomiólise e síndrome inflamatória multissistêmica em crianças – SIM-P. Os EAIE relacionados a novos adjuvantes e plataformas de vacina (por exemplo, cardíacos incluindo mio e pericardite e artrite) e vacinação (por exemplo, anafilaxia, trombocitopenia, convulsões, SGB) também devem ser consideradas. O quadro 1 mostra a lista de EAIE recomendados para vigilância ativa e vacinas COVID-19 e respectivos tempos de acompanhamento, segundo orientação da OMS juntamente com o Grupo Brighton Collaboration (GBC) [21].

QUADRO 1 – LISTA DE EAIE RECOMENDADOS PARA VIGILÂNCIA ATIVA E VACINAS COVID-19 E RESPECTIVOS TEMPOS DE ACOMPANHAMENTO

Nº	Sistemas	EAIE	Tempo de acompanhamento recomendado
		Tipo de evento	
1	Neurológico	Convulsões generalizadas	4 semanas
2		Síndrome de Guillain-Barré	4-6 semanas
3		Encefalomielite disseminada aguda (Adem)	4-6 semanas
4		Anosmia e ageusia	4-6 semanas
5		Meningoencefalites	4 semanas
6	Imunológico	Doença exacerbada por vacinação	1 ano
7		Síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (SIM-P)	1 ano
8		Anafilaxia	2 dias
9		Artrite séptica aguda	
10	Respiratório	Síndrome respiratória aguda grave (SRAG)	1 ano
11	Cardíaco	Doença cardiovascular aguda (arritmias, doenças coronarianas, miocardiopatias etc.)	1 ano
12	Hematológico	Coagulopatias (hemorragias, tromboembolismo)	1 ano
13		Trombocitopenia	4-6 semanas
14	Renal	Doença renal aguda	1 ano
15	Dermatológico	Urticária, lesões pápulo-vesiculosas, prurido intenso)	4-6 semanas
16		Vasculite (somente de um órgão)	4-6 semanas
17		Eritema multiforme	4-6 semanas
18	Gastrointestinal	Doença hepática aguda	4-6 semanas

Fonte: Tradução do Vaccine Safety Guidance Manual Version 2: 10 October 2020 - In preparation for COVID-19 vaccine introduction; SPEAC_D2.3_V2.0_COVID-19_20200525_public; Brighton Collaboration [21].

As definições de casos que não estão mencionadas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-vacinação, 4ª Edição, 2020, estão descritas abaixo:

AGEUSIA

É a perda do sentido do paladar.

DISGEUSIA

É a diminuição ou a distorção do paladar, responsável por reconhecer os sabores e gostos das bebidas e alimentos.

ANOSMIA

É a perda de olfato ou incapacidade de sentir odores.

HIPOSMIA

É a diminuição do olfato.

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares são um conjunto de problemas que atingem o coração e os vasos sanguíneos, provocando doenças e graves complicações à saúde da pessoa, como infarto, insuficiência cardíaca, arritmias, AVC ou outros tipos de alterações na circulação de sangue.

DOENÇA EXACERBADA ASSOCIADA A VACINAÇÃO

São manifestações clínicas modificadas e/ou agravadas que ocorrem após a infecção pelo patógeno selvagem em um indivíduo que tenha recebido uma vacina contra o mesmo patógeno.

Segundo a definição de caso do GBC a doença exacerbada associada a vacinação pode ser classificada como:

1. **Doença exacerbada associada a vacinação – DEAV** (Vaccine Associated Enhanced Disease - VAED): doença que ocorre em uma pessoa vacinada que posteriormente se infecta com o patógeno que a vacina visa oferecer proteção. A DEAV pode se apresentar como uma forma severa da doença, uma manifestação clínica modificada/não usual ou uma incidência aumentada de uma doença em vacinados quando comparado com controles ou taxas basais de infecção, podendo acometer múltiplos órgãos e sistemas.
2. **Doença respiratória exacerbada associada a vacinação – DREAV** (Vaccine Associated Enhanced Respiratory Disease - VAERD): se refere a uma DEAV cuja manifestação clínica predominante é o envolvimento do trato respiratório inferior, podendo ser resultado de uma patologia específica do trato respiratório inferior ou parte de um processo sistêmico.

Fatores a serem considerados na avaliação da apresentação clínica de DEAV e DREAV:

a. O reconhecimento da DEAV em um paciente é desafiador e sua apresentação clínica pode ser variável dentro de um espectro de doença que varia de leve a grave, com risco de vida, com ou sem sequelas a longo prazo, podendo ser fatal.

b. A identificação da DEAV requer o conhecimento prévio de que pode ser uma síndrome clínica nova, distinta da sua apresentação típica ou de outras doenças conhecidas, semelhantes ou associadas a outras desordens, ou que tal síndrome clínica pode ocorrer com maior frequência comparada ao grupo controle (não vacinados) ou com as taxas esperadas em uma população-alvo específica.

c. Destaca-se que nenhuma apresentação clínica é patognomônica para a DEAV.

d. A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) pode ser uma forma de apresentação clínica de DREAV/DEAV.

e. A DEAV pressupõe que o indivíduo não teve exposição ao antígeno em questão previamente à vacinação, o que pode ser um requisito desafiador de se avaliar fora de ensaios clínicos.

f. DEAV ou DREAV podem ocorrer a qualquer momento após a vacinação dependente do mecanismo ou via fisiopatológica que leva ao aumento da doença após infecção natural. Podem se apresentar de 2-4 semanas da infecção natural se as respostas iniciais esperadas de anticorpos forem inadequadas; ou posterior (> 1 mês ou mais) após infecção natural se a diminuição de anticorpos for observada ou se o mecanismo não for mediado por anticorpos.

g. Os seguintes desfechos em indivíduos previamente vacinados deverão ser considerados para DEAV/DREAV em uma pessoa com infecção confirmada.

   - Morte. Particularmente preocupante se ocorrer em pessoa sem outros fatores de risco para mortalidade;

   - Hospitalização;

   - Piora clínica ao longo do tempo, particularmente, embora não exclusivamente, se diferindo do previsto no curso natural da doença;

   - Curso clínico prolongado em comparação à doença natural;

   - Complicações da doença aguda, novas morbidades ou novos diagnósticos subsequentes à infecção natural pós-vacinação (por exemplo, síndrome inflamatória multissistêmica temporalmente associada a covid-19 (SIM-P).

h. Na avaliação de DEAV/DREAV é importante descartar outras infecções, comorbidades, efeitos de drogas, toxicidades etc.

i. Devido as vacinas variarem com base no antígeno utilizado e na adição de adjuvantes, até o momento, não há dados suficientes para determinar, a priori, se alguma dessas plataformas tem menos ou mais probabilidade de estar associada a DEAV / DREAV.

j. Na distinção entre doença exacerbada versus falha vacinal é necessário distinguir um caso em que a resposta imune não foi induzida pela vacinação de um caso onde ocorreu uma resposta imune aberrante não protetora. Dessa forma é necessária uma avaliação extensa da resposta imune para se distinguir a ocorrência de DEAV de falhas vacinais.

k. Fatores geográficos e genéticos, fatores individuais ou populacionais, como estado nutricional, coinfecções e o efeito da coadministração de medicamentos e produtos não médicos, também podem desempenhar um papel na ocorrência de DEAV.

CONSIDERAÇÕES RELACIONADAS A INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL DE DEAV/DREAV

Além da avaliação clínica e de gravidade, o diagnóstico de DEAV/DREAV deverá ser suportado por achados laboratoriais, radiológicos e de patologia. A investigação mínima na avaliação de um caso de DEAV é descrita abaixo.

Identificação viral e quantificação: é recomendado a confirmação da infecção por meio de detecção e quantificação do vírus em amostras adequadas com a caracterização viral quando possível (ex.: vírus selvagem, vírus vacinal, variações/mutações do vírus selvagem etc.). A quantificação viral deverá ser comparada com a extensão da doença clínica e avaliada com relação a consistência.

Resposta Imune: a avaliação da resposta imune depois da vacinação e no momento da infecção pode ajudar na avaliação de DEAV. Sempre que possível a resposta imune deve ser comparada com a resposta imune esperada após a infecção natural ou vacinação. É recomendada a avaliação dos anticorpos neutralizantes e anticorpos totais contra epítopos e alvos específicos (para o SARS-CoV-2: S e NP) bem como as respostas de células T. Avaliações adicionais de neutralização, afinidade e ensaios de estímulos e proliferação poderão ser úteis na caracterização da resposta imune.

Resposta inflamatória: uma avaliação básica da resposta imune após a infecção deverá contemplar um leucograma completo e avaliação de subpopulações (ex: contagem de linfócitos, CD8, CD4 etc.) e a dosagem de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa (PCR), ferritina, desidrogenase lática (DHL), D-dímeros e outras citocinas específicas (ex.: IL-1; IL-6).

Histopatologia: se possível deverá ser realizada uma avaliação de evidências de imunopatologia em tecidos de biópsia dos órgãos acometidos ou de autopsia.

Achados radiográficos: manifestações atípicas ou mais graves do trato respiratório inferior deverão ser previstas em pacientes com DEAV. A tomografia de tórax tem uma alta sensibilidade para diagnóstico de doença acometendo o trato respiratório inferior, inclusive na COVID-19.

A seguir o quadro 2 apresenta sugestão de parâmetros de investigação laboratorial para avaliação de DEAV / DREAV.

QUADRO 2 – **PARÂMETROS DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL PARA AVALIAÇÃO DAS DEAV / DREAV**

Parâmetros	Resultados laboratoriais sugestivos
Evidência de resposta inadequada de anticorpos neutralizantes	☐ Baixos títulos (ou títulos inadequados) de anticorpos: IgG, IgM, IgA ☐ Baixos títulos de anticorpos neutralizantes ☐ Baixa proporção de neutralização para anticorpo de ligação ao receptor ☐ Baixa afinidade absoluta do anticorpo IgG para ligação ao receptor domínio (RBD) ☐ Ausência de aquisição ou perda de afinidade de IgG para RBD ☐ Aumento da carga viral
Evidência de resposta imune celular inadequada	☐ Linfopenia ou linfocitose ☐ Linfócitos CD4 aumentados (altos) ☐ Linfócitos CD8 diminuídos (baixos) ☐ Resposta predominante de células T CD4 Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) sobre respostas Th1 (INFg, TNF) (teste de estimulação in vitro com peptídeos virais ou proteínas, ELISPOT ou citocina intracelular ensaios de coloração). ☐ Células T citotóxicas específicas para vírus (CTL)
Evidência de resposta inflamatória exacerbada	☐ Elevação de IL-1, IL-6, IL-8 ☐ Aumento de quimio / citocinas pró-inflamatórias: INF-g, tipo 1-INF, TNF, CCL2, CCL7 ☐ Expressão reduzida de interferons tipo I (por exemplo, IFN-_, INF-b) ☐ Proteína C reativa elevada, ferritina, lactato desidrogenase (LDH), D-dímero
Imunopatologia: evidência de órgãos-alvo envolvidos por histopatologia	☐ Eosinófilos presentes ou elevados em tecidos ☐ Aumento de citocinas Th2 pró-inflamatórias em tecidos (IL4, IL5, IL10, IL13) ☐ Deposição em tecido C4d (evidência para ativação do complemento através da deposição de imunocomplexos) ☐ Avaliações de C1q de complexos imunes em fluidos ☐ Baixos níveis de C3 como evidência de consumo complementar

Fonte: Tradução: Vaccine Associated Enhanced Disease: Case Definition & Guidelines for Data Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data.

DEFINIÇÃO DE CASOS E NÍVEIS DE CERTEZA DIAGNÓSTICA

NÍVEL 1 de certeza diagnóstica – caso confirmado: o grupo de trabalho do Grupo Brighton Collaboration considera que, diante dos conhecimentos atuais dos mecanismos de patogênese da DEAV não se pode definir um caso confirmado (nível 1) da mesma.

NÍVEL 2 de certeza diagnóstica - caso provável: a averiguação é baseada na confirmação da infecção por critérios laboratoriais em indivíduos com estado sorológico prévio negativo (nível **2A**, nível superior de certeza), ou com estado sorológico prévio desconhecido (nível **2B,** menor nível de certeza), aliada a critérios clínicos, epidemiológico e histopatológicos.

NÍVEL 2A de certeza diagnóstica: é definido pela ocorrência de doença em pessoa vacinada previamente soronegativa com:

Infecção confirmada em laboratório (com o patógeno visado pela vacina)

E

Achados clínicos de doença envolvendo um ou mais sistemas ou órgãos (no caso de DREAV o pulmão é o principal órgão)

E

Doença grave avaliada por um índice / pontuação de gravidade clínica (sistêmica para DEAV ou específica para os pulmões para DREAV)

E

Maior frequência de resultados graves (incluindo doença grave, hospitalização e mortalidade) quando comparada a uma população não vacinada (grupo de controle ou taxas básicas)

E

Evidência imunopatológica em órgãos-alvo envolvidos por histopatologia, quando disponível, incluindo qualquer um dos seguintes:

- Presença ou aumento de eosinófilos no tecido.
- Elevação de citocinas pró-inflamatórias Th2 no tecido (IL4, IL5, IL10, IL13).
- Deposição de C4d no tecido (evidência de ativação de complemento por meio da deposição de imunocomplexos).
- Avaliações de C1q de complexos imunes em fluidos.
- C3 baixo como evidência de consumo de complemento.

E

Ausência de identificação de outras etiologias (diagnóstico diferencial).

NÍVEL 2B de certeza diagnóstica: é definido pela ocorrência da doença com as mesmas características encontradas no nível **2A** em **pessoa vacinada sem história anterior de infecção e status sorológico desconhecido**.

NÍVEL 3 de certeza diagnóstica - caso possível: verificação é baseada na presença de infecção confirmada ou suspeita em um indivíduo com estado sorológico conhecido 3A (nível superior de certeza) ou estado sorológico desconhecido: 3B (menor nível de certeza) com critério clínico-epidemiológico, mas *sem* achados histopatológicos.

NÍVEL 3A de certeza diagnóstica: é definido pela ocorrência de doença **em pessoa vacinada previamente soronegativa** com:

Infecção confirmada em laboratório (com o patógeno visado pela vacina)

E

Achados clínicos de doença envolvendo um ou mais sistemas ou órgãos (no caso de DREAV o pulmão é o principal órgão)

E

Doença grave avaliada por um índice / pontuação de gravidade clínica (sistêmica para DEAV ou específica para os pulmões para DREAV)

E

Maior frequência de resultados graves (incluindo doença grave, hospitalização e mortalidade) quando comparada a uma população não vacinada (grupo de controle ou taxas básicas)

E

Ausência de identificação de outras etiologias (diagnóstico diferencial).

NÍVEL 3B de certeza diagnóstica: é definido pela ocorrência da doença com as mesmas características encontradas no nível **3A** em **pessoa vacinada sem história anterior de infecção e status sorológico desconhecido**.

DOENÇAS HEMATOLÓGICAS

Presença de sangramento ativo ou sinais sugestivos como petéquias, hematomas, edema em membros inferiores com dor e eritema, dispneia com dor pleurítica, sinais sugestivos de acometimento de Sistema nervoso; Diagnóstico ou suspeita de trombose venosa profunda ou embolia pulmonar ou AVC; Sinais de isquemia de membros; Alterações laboratoriais compatíveis com distúrbios de coagulação: INR e D-dímero aumentados.

DOENÇAS HEPÁTICAS AGUDAS

A falência hepática aguda (FHA) é definida como uma lesão aguda e grave, com encefalopatia, em pacientes sem doença hepática prévia.

DOENÇAS RENAIS AGUDAS

É a perda súbita da capacidade de seus rins filtrarem resíduos, sais e líquidos do sangue. Quando isso acontece, os resíduos podem chegar a níveis perigosos e afetar a composição química do seu sangue, que pode ficar fora de equilíbrio. Se caracteriza por Aumento da creatinina sérica em ≥0,3 mg / dL em 48 horas, ou; aumento da creatinina sérica para ≥1,5 vezes o valor basal, conhecido ou presumido nos sete dias anteriores, ou volume de urina <0,5 mL/ kg / hora por seis horas.

ERITEMA MÚLTIPLO (EM)

O EM ou eritema polimorfo é uma doença inflamatória aguda da pele e membranas mucosas de natureza imunológica e se caracteriza por lesões cutâneas eritematoso-bolhosas de vários tipos e / ou lesões de mucosas do tipo vesicular-bolhoso. é frequentemente associado a infecções virais ou bacterianas (em especial o vírus herpes simples – HSV) ou micoplasma, mas pode ser uma reação a um medicamento. Seu diagnóstico é clínico.

SÍNDROME GRIPAL (SG): Indivíduo com quadro respiratório agudo, caracterizado por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais e sintomas: febre (mesmo que referida), calafrios, dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza, distúrbios olfativos ou distúrbios gustativos. Observações:

i. Em crianças: além dos itens anteriores considera-se também obstrução nasal, na ausência de outro diagnóstico específico.

ii. Em idosos: deve-se considerar também critérios específicos de agravamento como sincope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência.

iii. Na suspeita de covid-19, a febre pode estar ausente e sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes.

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG): Indivíduo com SG que apresente: dispneia/desconforto respiratório OU pressão ou dor persistente no tórax OU saturação de O2 menor que 95% em ar ambiente OU coloração azulada (cianose) dos lábios ou rosto. Observações:

i. Em crianças: além dos itens anteriores, observar os batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência;

ii. Para maiores detalhamentos consultar o Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019 Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19 pelo link https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf

Síndrome Multissistêmica Inflamatória Pediátrica (SIM-P) Temporalmente Associada a covid-19

A notificação da SIM-P temporalmente associada à covid-19 deverá ser realizada caso seja identificado sujeito que preencha a definição de caso apresentada no quadro 1, contemplando dados clínicos e laboratoriais.

Definição de caso preliminar[1]:

- Presença de febre elevada (considerar o mínimo de 38°C) e persistente (≥ 3 dias) em crianças e adolescentes (entre 0 e 19 anos de idade), **E**
- Pelo menos dois dos seguintes sinais e/ou sintomas:
    - Conjuntivite não purulenta ou erupção cutânea bilateral ou sinais de inflamação mucocutânea (oral, mãos e pés),
    - Hipotensão arterial ou choque,
    - Manifestações de disfunção miocárdica, valvulite ou anormalidades coronárias (incluindo achados de ecocardiograma ou elevação de Troponina[2]/ NT-proBPN),
    - Evidência de coagulopatia (por TP, TTPa, D-dímero elevados),
    - Manifestações gastrointestinais agudas (diarreia, vômito ou dor abdominal)

E

- Marcadores de inflamação elevados, como VHS, PCR ou procalcitonina, entre outros

E

- Adaptadas quaisquer outras causas de origem infecciosa óbvia de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndromes de choque estafilocócico ou estreptocócico

E

- Evidência de covid-19 (biologia molecular, teste antigênico ou sorológico positivos) ou história de contato com caso de covid-19.

Comentários adicionais: podem ser incluídos crianças e adolescentes que preenchem critérios parciais ou totais para a síndrome de Kawasaki ou choque tóxico com evidência de infecção pelo SARS-Cov-2.

(Nota Técnica Nº 16/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, Anexo A. Disponível em https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/nota-tecnica-no-16-2020-cgpni-deidt-svs-ms/)

---

[1]Adaptado pelo Ministério da Saúde com base na definição de casos da OPAS/OMS (WHO/2019-nCov MIS_Children_CRF/2020.2.

[2]NT-proBNP: N -terminal do peptídeo tipo B. TP: tempo de protrombina. TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada. VHS: velocidade de hemossedimentação. PCR: proteína C reativa.

VASCULITE

A vasculite cutânea de órgão único (VCOU) é uma síndrome caracterizada por características clínicas e histológicas de vasculite de pequenos vasos da pele sem envolvimento de outros sistemas orgânicos.

1. Para todos os níveis de certeza diagnóstica:

Características clínicas:

- Pápulas hemorrágicas OU
- Lesões semelhantes à urticária OU
- Erupção cutânea purpúrica envolvendo a face, orelhas e extremidades E edema E febre baixa (apenas para Edema agudo hemorrágico da infância)

2. Nível 1 de certeza diagnóstica:

Histologia:

i. Infiltrados de células inflamatórias perivasculares dominados por neutrófilos com núcleos fragmentados (leucocitoclasia) **E**

ii. Extravasamento de eritrócitos ou hemorragia para a derme **E**

iii. Necrose fibrinoide ou degeneração das vênulas pós-capilares dérmicas **E**

- Exclusão de envolvimento de outros sistemas de órgãos vasculíticos:
  i. Anemia normocítica normocrômica, trombocitopenia;

  ii. Envolvimento renal (proteinúria, hematúria, hipertensão, aumento da creatinina sérica);

  iii. Envolvimento pulmonar (dispneia, tosse, hemoptise, infiltradas alveolares irregulares ou difusos na radiografia de tórax);

  iv. Envolvimento gastrointestinal (dor abdominal, vômitos, sangramento gastrointestinal);

  v. Envolvimento do fígado (enzimas hepáticas e bilirrubina elevadas);

  vi. Envolvimento seroso (derrame pericárdico e ou pleural) com ultrassom e / ou exame de raios-X em caso de suspeita clínica;

  vii. Artrite (sinovite) com aspirado sinovial em caso de suspeita clínica;

  viii. Envolvimento do sistema nervoso central ou periférico por exame físico neurológico;

  ix. Presença de anticorpos antinucleares, ANCA, fator reumatoide, anticorpos antipeptídeos citrulinados (CCP), crioglobulinas;

x. Fatores de complemento séricos reduzidos (C3, C4, C1q);

xi. Evidência sorológica de hepatite C, hepatite B, EBV, sorologia para Parvovírus B19, título de antiestreptolisina-O.

3. Nível 2 de certeza diagnóstica:

- Histologia:

i. Infiltrados de células inflamatórias perivasculares dominados por neutrófilos com núcleos fragmentados (leucocitoclasia) E

ii. Extravasamento de eritrócitos ou hemorragia para a derme E

- Exclusão de outro órgão ou envolvimento sistêmico (ver Nível 1).

4. Nível 3 de certeza diagnóstica:

- Histologia - não disponível E
- Exclusão de outro órgão ou envolvimento sistêmico (ver Nível 1)

ANEXO C – INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

A rede nacional de laboratórios para vigilância de influenza e outros vírus respiratórios, incluindo o SARS-CoV-2, faz parte do Sistema Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Sislab), constituída por 27 Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN), nas 26 Unidades Federadas e no Distrito Federal; e os laboratórios de referência - Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo do Instituto Oswaldo Cruz da Fiocruz/RJ, Laboratório de Vírus Respiratório do Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP) e Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS). Os Laboratórios de Referência são credenciados na Organização Mundial de Saúde (OMS) como Centros Nacionais de Influenza (NIC, do inglês *National Influenza Center*) e fazem parte da rede global de vigilância da influenza e outros vírus respiratórios. Os Laboratórios de Referência são responsáveis pela caracterização antigênica e genética dos vírus circulantes e identificação de novos subtipos, além da detecção do vírus SARS-CoV-2 por RT-qPCR.

Desde o início da epidemia de covid-19, a OMS recomenda que o diagnóstico laboratorial seja realizado utilizando testes moleculares, que visam a detecção do RNA do SARS-CoV-2 em amostras do trato respiratório por RT-PCR em tempo real (reação em cadeia da polimerase em tempo real precedida de transcrição reversa - RT-qPCR). Até o momento, este permanece sendo o teste laboratorial de escolha para o diagnóstico da covid-19.

As amostras recomendadas para pesquisa de SARS-CoV-2 são:

ii. *Swab* e aspirado de nasofaringe,

ii. *Swab* combinado de naso e orofaringe, e

iii. Lavado bronco-alveolar.

Para maiores informações sobre a coleta, acondicionamento e transporte das amostras, acessar o Guia para a Rede Laboratorial de Vigilância de Influenza no Brasil, conforme link abaixo:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_laboratorial_influenza_vigilancia_influenza_brasil.pdf

Para pacientes que evoluíram à óbito deverá ser realizada a coleta das seguintes amostras para o diagnóstico viral e histopatológico:

- Tecido da região central dos brônquios (hilar), dos brônquios direito e esquerdo e da traqueia proximal e distal,
- Tecido do parênquima pulmonar direito e esquerdo, e
- Tecido das tonsilas e mucosa nasal

Para o diagnóstico viral, as amostras frescas coletadas devem ser acondicionadas individualmente, em recipientes estéreis e imersas em meio de transporte viral ou solução salina tamponada (PBS pH 7.2), suplementadas com antibióticos. Imediatamente após a coleta, os espécimes identificados com sua origem tecidual devem ser congelados e transportados em gelo seco.

Para o diagnóstico histopatológico, a coleta de amostras deve ser feita observando-se os protocolos em vigência, nos serviços locais de patologia. Acondicionar as amostras em frasco de vidro com boca larga com formalina tamponada a 10%. Utilizar parafina sem compostos adicionais (por exemplo: cera de abelha, cera de carnaúba, dentre outros) no processo de parafinização dos fragmentos.

OBSERVAÇÃO: esse conteúdo está atualizado conforme informações técnicas publicadas nos Boletins Epidemiológicos Especiais (BE) COVID-19 número 12 e 16. Caso ocorram novas atualizações à luz do conhecimento científico do diagnóstico laboratorial da covid-19, elas serão publicadas em novo BE.

Amostras inconclusivas e amostras de óbito devem ser encaminhadas pelos Lacen aos Centros de Referência de Influenza conforme tabela abaixo.

QUADRO 3: CENTROS NACIONAIS DE INFLUENZA DE REFERÊNCIA E SUAS RESPECTIVAS REDES DE ABRANGÊNCIAS

Laboratórios de Referência/NIC	LACEN
Laboratório de Vírus Respiratórios e Sarampo do Instituto Oswaldo Cruz/Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ)	Alagoas, Bahia, Espírito Santo, Minas Gerais, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul , Santa Catarina e Sergipe
Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Evandro Chagas (IEC/SVS/MS)	Acre, Amazonas, Amapá, Ceará, Maranhão, Pará, Paraíba, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Roraima
Laboratório de Vírus Respiratórios do Instituto Adolfo Lutz (IAL/SP)	Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Piauí, Rondônia, São Paulo e Tocantins

Fonte: CGLAB/SVS/MS.

INVESTIGAÇÃO DE MORTE SÚBITA INEXPLICÁVEL

Sugere-se que seja realizada de acordo com as orientações descritas no Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos adversos Pós-Vacinação, 4ª edição, 2020.

ANEXO D – INDICADORES DE PERFORMANCE DO SISTEMA DE FARMACOVIGILÂNCIA

A OMS propôs três tipos de indicadores para avaliação do sistema de farmacovigilância, conforme se segue.[17]

1) Principais indicadores de farmacovigilância para a vacina COVID-19:

- Taxa total de EAPV/100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/distribuídas;
- Taxa de EAPV grave (EAG) por 100.000 doses de vacina COVID-19 administradas /distribuídas (Quadro 5);

2) Seis indicadores para monitorar a funcionalidade do sistema de farmacovigilância no contexto da COVID-19:

- •% de distritos com notificações COVID-19 EAPV silenciosos;
- % de distritos que não enviam notificações mensais;
- % de distritos com > 10 notificações relacionadas a EAPV de COVID-19 / 100.000 doses de vacinas COVID-19 administradas;
- % de EAPV graves após investigação da vacinação COVID-19;
- % de EAPV graves investigados dentro de 2 dias de notificação após vacinação COVID-19;
- Proporção de notificações de EAPV idênticos disponíveis com a Agência Reguladora Nacional e o Programa Nacional de Imunização (ou seja, ARN notificações = notificações PNI).

3) Cinco indicadores para monitoramento da qualidade do sistema de farmacovigilância no contexto da COVID-19:

- % de casos baseados nas notificações de EAPV compartilhados entre a ARN e o PNI <7 dias após o recebimento;
- % de completude dos formulários de notificação de EAPV com a variável crítica;
- % de EAPV registrados dentro de 48 horas da notificação;
- % de casos de EAPV graves com causalidade avaliada dentro de 14 dias da investigação;
- % de casos de EAPV com avaliação de causalidade feita onde o feedback foi fornecido em 7 dias de classificação do caso.

QUADRO 4 – **PRINCIPAIS INDICADORES DE VIGILÂNCIA DE SEGURANÇA DA VACINA COVID-19**

Indicador	Cálculo	Fonte de informação	Medição	Coletor primário
Taxa total de EAPV/100.000 doses de vacina COVID-19 administradas/ distribuídas a	Nº EAPV notificados no nível xx / nº de doses vacina COVID-19 administradas/ distribuídas no mesmo nível X 100.000	Numerador: Notificações de EAPV provenientes de formulários de notificações. Denominador: Registros de vacinação em nível local	Se a taxa de notificação de EAPV difere das disponíveis em ensaios clínicos	Numerador: profissional de saúde relatando EAPV. Denominador: gerente do programa de imunização distrital
Taxa de EAPV grave (EAG) por 100.000 doses de vacina COVID-19 administradas / distribuídas a	Nº de EAPV graves notificados no nível xx / nº de doses de vacinas COVID-19 administradas/ distribuídas no mesmo nível X 100.000	Numerador: Casos baseados em notificações de EAPV graves provenientes de formulários de notificação. Denominador: Registros de vacinação em nível local	Se a taxa de notificação de EAPV graves difere das disponíveis em ensaios clínicos	Numerador: profissional de saúde relatando EAPV grave. Denominador: gerente do programa de imunização distrital

[a]para considerar o tipo de vacina no momento de cálculo.
Fonte: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/Module_Data_management_systems.pdf?ua=1.

ANEXO E – MONITORAMENTO EPIDEMIOLÓGICO DOS EVENTOS ADVERSOS PÓS-VACINAÇAO DA COVID-19

Para este tipo de monitoramento, serão utilizados os seguintes indicadores:

- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/UF;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/gravidade;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/erros de imunização;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/idade;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/sexo;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/população-alvo;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/diagnóstico clínico;
- Taxa e incidência (por 100.000 doses administradas) de eventos adversos/avaliação de causalidade.

EQUIPE TÉCNICA

EDITORES

Eduardo Pazuello – Ministro da Saúde

Antonio Barra Torres – Diretor Presidente da ANVISA

Alex Machado Campos – ANVISA, Quinta Diretoria

Arnaldo Correia de Medeiros – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde

Lauricio Monteiro Cruz – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Imunizações e Doenças Transmissíveis

Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato – Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações

Marcelo Vogler de Moraes – ANVISA, Quinta Diretoria, Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária, Gerência de Farmacovigilância

Suzie Marie Teixeira Gomes – Gerência Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos a Vigilância Sanitária.

EQUIPE RESPONSÁVEL PELA ELABORAÇÃO E COLABORADORES

Equipe CGPNI

Sandra Maria Deotti Carvalho

Victor Bertollo Porto

Equipe CGLAB

Miriam Teresinha Furlam Prando Livorati

Gabriela Pereira

Equipe da Gerência de Farmacovigilância/ANVISA

Amanda Soares do Nascimento e Silva

Bianca Kollross

Fernanda Simioni Gasparotto

Flávia M. Cruz

Karen Fleck

Renata Cristina Rebelo

Equipe da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária/ANVISA – Julia Diniz Calatrone

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) – Jaline Alves Cabral da Costa

Conasems – Rosangela Treichel

Conass – Carla Ulhoa André

Organização Pan-Americana Da Saúde – OPAS

Maria de los Angeles Cortes

Jadher Percio

DEIDT

Karla Braga

Cassio Ribeiro

COGASI (SESAI) Déborah Fabres

CGTIS/DGITIS – Luciene Fontes Schluckebier Bonan

DAES/SAES – Eduardo David

BioManguinhos/Fiocruz

Patrícia Oliveira Mouta

Letícia Kegele Lignani

Instituto Butantan

Alexander R. Precioso

Vera Gattás

Maria Beatriz Lucchesi

Mayra M.M. de Oliveira

Instituto de Tecnologia do Paraná – Tecpar

Letícia Schiavo

Soc. Brasileira de Infectologia – Lessandra Michelin

Assoc. Medicina Intensiva Brasileira – Antônio Luis Eiras Falcão

Abrasco

José Cerbino Neto

Ana Brito

ESPECIALISTAS MEMBROS DO CIFAVI

Alexandre Ribeiro Fernandes – Universidade Federal Fluminense, Niterói/RJ

Eder Gatti Fernandes – Instituto de Infectologia Emílio Ribas. São Paulo/SP

Gecilmara Salviato Pileggi – Faculdade de Medicina de Barretos (Facisb), Barretos/SP

Helena Keico Sato – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Maria Isabel de Moraes – Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp), São Paulo/SP

Renate Mohrdieck – médica pediatra

Sandra A. Moreira G. Monteiro – Universidade Federal de Mato Grosso

Solange Dourado Andrade – Fundação de Medicina Tropical do Amazonas, Manaus/AM